

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ciprostad 250 mg Filmtabletten  
Ciprostad 500 mg Filmtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ciprostad 250 mg: 1 Filmtablette enthält 250 mg Ciprofloxacin als Ciprofloxacinhydrochlorid-Monohydrat.

Ciprostad 500 mg: 1 Filmtablette enthält 500 mg Ciprofloxacin als Ciprofloxacinhydrochlorid-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Filmtablette.

Aussehen der Filmtabletten:

Ciprostad 250 mg: weiße oder gelbliche, 11 mm runde, bikonvexe Filmtabletten, mit Bruchkerbe auf beiden Seiten, seitlichen Kerben und der Markierung C250 auf einer Seite.

Ciprostad 500 mg: weiße oder gelbliche, 8,2x17 mm ovale, bikonvexe Filmtabletten, mit Bruchkerbe auf einer Seite, seitlichen Kerben und der Markierung C500 auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ciprostad Filmtabletten sind zur Behandlung der folgenden Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Behandlungsbeginn sollten besonders die verfügbaren Informationen zu Resistenzen beachtet werden.

#### *Erwachsene*

- Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gram-negative Bakterien
  - Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung. Bei Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung sollte Ciprofloxacin nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden
  - bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasen
  - Pneumonie
- Chronische eitrige Otitis media

- Akute Verschlechterung der chronischen Sinusitis, insbesondere wenn sie durch Gram-negative Bakterien verursacht ist
- Unkomplizierte akute Zystitis. Bei unkomplizierter akuter Zystitis sollte Ciprofloxacin nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden
- Akute Pyelonephritis
- Komplizierte Harnwegsinfektionen
- Bakterielle Prostatitis
- Infektionen des Genitaltraktes
  - Gonokokken-Urethritis und –Zervizitis aufgrund empfindlicher *Neisseria gonorrhoeae*
  - Epididymoorchitis, einschließlich Fällen durch susceptible *Neisseria gonorrhoeae*
  - Entzündliche Erkrankungen des Beckens einschließlich Fällen durch susceptible *Neisseria gonorrhoeae*
- Infektionen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Reisediarrhö)
- Intraabdominale Infektionen
- Durch Gram-negative Bakterien verursachte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Maligne externe Otitis
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Prophylaxe invasiver Infektionen durch *Neisseria meningitidis*
- Inhalation von Milzbranderreger (postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)
- Ciprofloxacin kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, welches vermutlich aufgrund einer bakteriellen Infektion entsteht, angewendet werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

- Bronchopulmonale Infektionen aufgrund von *Pseudomonas aeruginosa* in Patienten mit zystischer Fibrose
- Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis
- Inhalation von Milzbranderreger (postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)

Ciprofloxacin kann auch zur Behandlung von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden, wenn dies als notwendig angesehen wird.

Die Behandlung darf nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arzt initiiert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

## **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

### Dosierung

Die Dosierung wird durch die Indikation, die Schwere und den Ort der Infektion, die Ciprofloxacin Empfindlichkeit der(s) verursachenden Erreger(s), der Nierenfunktion des Patienten und dem Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen bestimmt.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere der Erkrankung sowie nach dem klinischen und bakteriologischen Verlauf.

Die Behandlung von Infekten durch bestimmte Erreger (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* oder *Staphylokokken*) erfordern gegebenenfalls höhere Ciprofloxacindosen und die begleitende Verabreichung weiterer geeigneter antibakterieller Substanzen.

Die Behandlung bestimmter Infektionen (z.B. entzündlicher Erkrankung des Beckens, intraabdominale Infektionen, Infektionen neutropenischer Patienten und Infektionen der Knochen und Gelenke) erfordert unter Umständen, je nach Erreger, die zusätzliche Verabreichung weiterer antimikrobieller Substanzen.

### Erwachsene

Anwendungsgebiete		Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Infektionen der unteren Atemwege		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
Infektionen der oberen Atemwege	Akute Exazerbation einer chronischen Sinusitis	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
	Chronische eitrige Otitis media	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
	Maligne externe Otitis	750 mg 2-mal täglich	28 Tage bis zu 3 Monate
Harnwegs- infektionen (siehe Abschnitt 4.4)	Unkomplizierte akute Zystitis	250 mg 2-mal täglich bis 500 mg 2-mal täglich	3 Tage
		Bei präklimakterischen Frauen kann 500 mg als Einzeldosis gegeben werden.	
	Komplizierte Zystitis, akute Pyelonephritis	500 mg 2-mal täglich	7 Tage
	Komplizierte Pyelonephritis	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	mindestens 10 Tage, unter bestimmten Umständen (wie Abszesse) ist eine Behandlungsdauer über 21 Tage hinaus möglich
	Bakterielle Prostatitis	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	2 bis 4 Wochen (akut) bis 4 bis 6 Wochen (chronisch)
Infektionen des Genitaltraktes	Gonokokken-Urethritis und –Zervizitis aufgrund suszeptibler <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)
	Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens einschließlich Fälle aufgrund empfindlicher <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	mindestens 14 Tage

Anwendungsgebiete		Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Infektionen des Gastrointestinal- trakts und intraabdominale Infektionen	Durch bakterielle Erreger einschließlich <i>Shigella</i> spp. außer <i>Shigella dysenteriae</i> Typ 1 verursachte Diarrhö und empirische Therapie der schweren Reisediarrhö	500 mg 2-mal täglich	1 Tag
	Durch <i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i> Typ 1 verursachte Diarrhö	500 mg 2-mal täglich	5 Tage
	Durch <i>Vibrio cholerae</i> verursachte Diarrhö	500 mg 2-mal täglich	3 Tage
	Typhus	500 mg 2-mal täglich	7 Tage
	Durch Gram-negative Bakterien verursachte intraabdominale Infektionen	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	5 bis 14 Tage
Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes verursacht durch Gram negative Bakterien		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
Infektionen der Knochen und Gelenke		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	höchstens 3 Monate
Neutropenische Patienten mit Fieber, bei dem der Verdacht besteht, durch eine bakterielle Infektion bedingt zu sein. Ciprofloxacin sollte gemäß offiziellen Empfehlungen mit geeigneten antibakteriellen Substanzen kombiniert werden.		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	Die Therapie sollte über den gesamten Zeitraum der Neutropenie fortgesetzt werden
Prophylaxe invasiver Infektionen durch <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)
Inhalation von Milzbranderregeren — postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung für Personen, die in der Lage sind, oral behandelt zu werden, sofern klinisch erforderlich. Die Behandlung sollte schnellstmöglich nach vermuteter oder bestätigter Exposition begonnen werden.		500 mg 2-mal täglich	60 Tage ab Bestätigung der <i>Bacillus anthracis</i> -Exposition

Kinder und Jugendliche

Anwendungsgebiete	Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Zystische Fibrose	20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg	10 bis 14 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis	10 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich bis 20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg	10 bis 21 Tage
Inhalation von Milzbranderreger — postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung für Personen, die in der Lage sind, oral behandelt zu werden, sofern klinisch erforderlich. Die Behandlung sollte schnellstmöglich nach vermuteter oder bestätigter Exposition begonnen werden.	10 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich bis 15 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 500 mg	60 Tage ab Bestätigung der <i>Bacillus anthracis</i> -Exposition
Andere schwere Infektionen	20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg	Entsprechend der Art der Infektionen

### Ältere Patienten

Patienten im höheren Lebensalter sollten eine Dosis erhalten, die entsprechend der Schwere der Infektion und der Kreatinin-Clearance des Patienten ausgewählt wurde.

### Eingeschränkte Nieren- bzw. Leberfunktion

Empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Serum-Kreatinin [μmol/l]	Orale Dosis [mg]
> 60	< 124	Siehe übliche Dosierung.
30-60	124 bis 168	250-500 mg alle 12 Std.
< 30	> 169	250-500 mg alle 24 Std.
Patienten unter Hämodialyse	> 169	250-500 mg alle 24 Std. (nach Dialyse)
Patienten unter Peritonealdialyse	> 169	250-500 mg alle 24 h

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Die Dosierung für Kinder mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion wurde nicht untersucht.

### Art der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut mit Flüssigkeit einzunehmen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme auf nüchternen Magen beschleunigt die Aufnahme des Wirkstoffes. Ciprofloxacin Tabletten sollten nicht mit Milchprodukten (z.B. Milch, Joghurt) oder mit Mineralstoffen angereicherten Getränken (z.B. mit Kalzium angereicherter Orangensaft) eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

In schweren Fällen oder wenn der Patient nicht in der Lage ist, Tabletten einzunehmen (z.B. bei Patienten mit enteraler Ernährung), empfiehlt es sich, die Therapie mit intravenös angewendetem Ciprofloxacin zu beginnen, bis der Wechsel zu einer oralen Einnahme möglich ist.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Tizanidin (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von Ciprofloxacin sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Ciprofloxacin sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen- Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Schwere Infektionen und gemischte Infektionen mit Gram-positiven und anaeroben Erregern  
Ciprofloxacin Monotherapie ist für die Behandlung von schweren Infektionen und solchen Infektionen, die durch Gram-positive oder anaerobe Erreger verursacht sein könnten, nicht geeignet. In derartigen Fällen muss Ciprofloxacin mit anderen geeigneten antibakteriellen Substanzen kombiniert werden.

#### Streptokokken-Infektionen (einschließlich Streptococcus pneumoniae)

Wegen seiner unzureichenden Wirksamkeit wird Ciprofloxacin nicht für die Behandlung von Streptokokken-Infektionen empfohlen.

#### Infektionen des Genitaltraktes

Gonokokken-Urethritis, Zervizitis, Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens können auch durch Fluorchinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae* Stämme verursacht werden. Daher sollte Ciprofloxacin nur dann zur Behandlung von Gonokokken-Urethritis oder –Zervizitis angewendet werden, wenn Ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* ausgeschlossen werden können. Bei Epididymoorchitis und entzündlichen Erkrankungen des Beckens sollte Ciprofloxacin empirisch nur in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum (z.B. einem Cephalosporin) in Betracht gezogen werden, es sei denn, Ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* kann ausgeschlossen werden. Wenn nach 3-tägiger Behandlung keine klinische Besserung erzielt wurde, muss die Therapie überdacht werden.

### Harnwegsinfektionen

Die Fluorchinolon-Resistenz von *Escherichia coli* – dem am häufigsten bei Harnwegsinfektionen beteiligten Erreger - variiert innerhalb der Europäischen Union. Den verschreibenden Ärzten wird empfohlen, die lokale Prävalenz der Fluorchinolon-Resistenz von *Escherichia coli* zu berücksichtigen. Es ist zu erwarten, dass eine Einzeldosis Ciprofloxacin, die bei einer unkomplizierten Zystitis bei prämenopausalen Frauen angewendet werden kann, weniger wirksam ist als eine längere Behandlungsdauer. Dies ist insbesondere aufgrund des steigenden Resistenzgrades von *Escherichia coli* gegenüber Chinolonen zu berücksichtigen.

### Intraabdominale Infektionen

Zur Behandlung von postoperativen intraabdominalen Infektionen liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit vor.

### Reisediarrhö

Bei der Wahl von Ciprofloxacin muss die Information zur Resistenz gegenüber Ciprofloxacin für besuchte Länder mit relevanten Erregern berücksichtigt werden.

### Infektionen der Knochen und Gelenke

In Abhängigkeit von den Ergebnissen der mikrobiellen Untersuchung sollte Ciprofloxacin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen gegeben werden.

### Inhalation von Milzbrandernregern

Die empfohlene Anwendung beim Menschen basiert hauptsächlich auf *in vitro* Empfindlichkeitstestungen und auf tierexperimentellen Daten zusammen mit limitierten humanen Daten. Die Behandlung sollte unter Berücksichtigung entsprechender nationaler und/oder internationaler Leitlinien erfolgen.

### Kinder und Jugendliche

Bei der Gabe von Ciprofloxacin bei Kindern und Jugendlichen sind die offiziellen Empfehlungen zu berücksichtigen. Eine Ciprofloxacin-Behandlung darf nur von Ärzten initiiert werden, die in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahren sind.

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Ciprofloxacin an den gewichttragenden Gelenken von Jungtieren Arthropathien verursacht. Sicherheitsdaten einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie über die Gabe von Ciprofloxacin an Kindern (Ciprofloxacin: n = 335, Durchschnittsalter = 6,3 Jahre; Kontrollgruppe: n = 349, Durchschnittsalter = 6,2 Jahre; Altersspanne = 1 bis 17 Jahre) traten bei 7,2 % und 4,6 % am Tag +42 Verdachtsfälle medikamenteninduzierter Arthropathie (gemäß klinischer Gelenkbefunde) auf. Die Nachuntersuchung ergab nach einem Jahr eine Inzidenz medikamenteninduzierter Arthropathie von 9,0 % und 5,7 %. Der Häufigkeitsanstieg der Arthropathie-Verdachtsfälle über die Zeit war zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant. Aufgrund möglicher unerwünschter Wirkungen auf Gelenke und/oder gelenknahe Gewebe ist Ciprofloxacin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

### Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose

An den klinischen Studien nahmen Kinder und Jugendliche im Alter von 5-17 Jahren teil. Über die Behandlung von Kindern zwischen 1 und 5 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

### Komplizierte Harnwegs- und Nierenbeckeninfektionen

Eine Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Ciprofloxacin sollte in Betracht gezogen werden, wenn andere Behandlungen nicht in Frage kommen, und auf den Ergebnissen mikrobiologischer Tests beruhen.

An den klinischen Studien nahmen Kinder und Jugendliche im Alter von 1-17 Jahren teil.

#### Andere spezifische schwere Infektionen

Andere schwere Infektionen gemäß offizieller Empfehlungen, oder nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei Nichtdurchführbarkeit anderer Therapien oder Scheitern einer konventionellen Therapie sowie begründete Anwendung von Ciprofloxacin basierend auf den Ergebnissen mikrobiologischer Untersuchungen.

Der Einsatz von Ciprofloxacin bei spezifischen schweren Infektionen außer den oben erwähnten wurde in klinischen Studien nicht untersucht, und die klinischen Erfahrungen sind begrenzt. Daher wird bei der Behandlung der Patienten, die an diesen Infektionen erkrankt sind, zur Vorsicht geraten.

#### Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, können bereits nach einer Einzeldosis auftreten (siehe Abschnitt 4.8) und können lebensbedrohlich sein. In diesen Fällen ist Ciprofloxacin abzusetzen und eine adäquate ärztliche Behandlung erforderlich.

#### Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Ciprofloxacin sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

#### Tendinitis und Sehnenruptur

Ciprofloxacin sollte generell nicht angewendet werden bei Patienten mit einer positiven Anamnese für Sehnenkrankungen/-beschwerden, die mit einer Chinolonbehandlung assoziiert auftreten. Dennoch kann nach mikrobiologischer Abklärung des Erregers und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in sehr seltenen Fällen Ciprofloxacin an diese Patienten für die Behandlung bestimmter schwerer Infektionen verordnet werden, insbesondere nach Scheitern der Standardtherapie oder Vorliegen einer bakteriellen Resistenz, bei der die mikrobiologischen Daten die Anwendung von Ciprofloxacin rechtfertigen.

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achilles-Sehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Beginn einer Behandlung mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für Tendinitis und Sehnenruptur ist bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden.

Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z.B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Ciprofloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die

betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z.B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

#### Patienten mit Myasthenia gravis

Bei Patienten mit Myasthenia gravis sollte Ciprofloxacin mit Vorsicht angewendet werden, da die Symptome verschlimmert werden können (siehe Abschnitt 4.8).

#### Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko von Aortenaneurysmen und Dissektionen, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation, nach der Anwendung von Fluorchinolonen. Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal kompliziert durch Rupturen (einschließlich tödlicher), und von Regurgitation/Insuffizienz einer oder mehrerer Herzklappen wurden bei Patienten, die Fluorchinolone einnahmen, berichtet (siehe Abschnitt 4.8)

Daher sollten Fluorchinolone nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung und unter der Berücksichtigung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder angeborener Herzklappenfehler oder bei Patienten mit vorbestehendem Aortenaneurysma und/oder Aortendissektion oder Herzklappenfehler angewendet werden oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Zustände

- bei sowohl Aortenaneurysma und -dissektion als auch Herzklappenregurgitation /Inkompetenz (z.B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder das Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich
- bei Aortenaneurysma und -dissektion (z.B. Gefäßerkrankungen wie die Arteriitis Takayasu oder die Riesenzellarteriitis oder bekannte Atherosklerose oder das Sjögren-Syndrom) oder zusätzlich
- bei Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. infektiöse Endokarditis).

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Dissektionen sowie ihrer Ruptur kann auch bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

Patienten sollten unverzüglich medizinische Hilfe aufsuchen, im Fall von Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

#### Sehstörungen

Wenn das Sehvermögen beeinträchtigt wird oder Auswirkungen auf die Augen wahrgenommen werden, ist unverzüglich ein Augenarzt hinzuzuziehen.

#### Photosensibilisierung

Es wurde nachgewiesen, dass Ciprofloxacin zu einer Photosensibilisierung führt. Daher muss mit Ciprofloxacin behandelten Patienten geraten werden, während der Behandlung ausgiebiges Sonnenlicht oder Bestrahlungen mit UV-Licht zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Krampfanfälle

Von Ciprofloxacin wie auch von anderen Chinolonen ist bekannt, dass sie Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können. Fälle von Status epilepticus wurden berichtet. Daher muss Ciprofloxacin bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die für Krampfanfälle

prädisponieren, mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten von Krampfanfällen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8).

#### Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesien, Hypästhesien, Dysästhesien oder Schwäche führten, wurden bei Patienten, die mit Chinolonen und Fluorchinolonen behandelt wurden, berichtet. Mit Ciprofloxacin behandelten Patienten sollte angeraten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z.B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten um der Entstehung potentieller irreversibler Zustände vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8), bevor die Behandlung fortgesetzt wird.

#### Psychiatrische Reaktionen

Psychiatrische Reaktionen können schon nach Erstanwendung von Ciprofloxacin auftreten. In seltenen Fällen können Depression oder Psychose zu Suizidüberlegungen/ -gedanken bis hin zu Suizidversuchen oder vollendetem Suizid führen. Bei Auftreten solcher Fälle ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen.

#### Herzerkrankungen

Vorsicht ist geboten, wenn Fluorchinolone wie auch Ciprofloxacin bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Prolongation des QT-Intervalls angewendet werden, wie z.B.:

- angeborenem langen QT-Syndrom
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dafür bekannt sind, das QT-Intervall zu verlängern (z.B. Klasse IA und III Antiarrhythmika, Trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- nicht korrigiertem gestörten Elektrolythaushalt
- Herzerkrankung (z.B. Herzversagen, Myokardinfarkt, Bradykardie)

Ältere Menschen und Frauen können empfindlicher auf QTc- verlängernde Arzneimittel reagieren. Daher ist bei der Anwendung von Fluoroquinolonen, einschließlich Ciprofloxacin, in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten. (siehe Abschnitt 4.2 „Ältere Patienten“, Abschnitt 4.5, Abschnitt 4.8, Abschnitt 4.9)

#### Dysglykämie

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglukosewerte, einschließlich Hypo- und Hyperglykämie, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), üblicherweise bei älteren Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z.B. Glibenclamide) oder mit Insulin behandelt wurden. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglukosewerte empfohlen.

#### Gastrointestinaltrakt

Das Auftreten von schwerem und anhaltendem Durchfall während oder nach der Behandlung (einschließlich einiger Wochen nach der Behandlung) kann eine Antibiotika-assoziierte Kolitis (möglicherweise lebensbedrohlich mit tödlichem Ausgang) anzeigen, die sofort behandelt werden muss (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind in dieser Situation kontraindiziert.

#### Nieren und ableitende Harnwege

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ciprofloxacin wurde über Kristallurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die mit Ciprofloxacin behandelt werden, sollten ausreichend Flüssigkeit erhalten, und eine ausgeprägte Alkalisierung des Urins sollte vermieden werden.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Da Ciprofloxacin in großen Mengen durch die Niere unverändert ausgeschieden wird, ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion erforderlich wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, um eine Erhöhung von unerwünschten Nebenwirkungen aufgrund von Anhäufungen von Ciprofloxacin zu vermeiden.

### Leber und Gallenwege

Unter der Anwendung von Ciprofloxacin wurde über Fälle von Lebernekrose und lebensbedrohlichem Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Lebererkrankung (wie Appetitlosigkeit, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder schmerzempfindliches Abdomen) muss die Behandlung abgesetzt werden.

### Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel

Hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit Ciprofloxacin wurden bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel berichtet. Ciprofloxacin muss bei diesen Patienten vermieden werden, sofern der potentielle Vorteil gegenüber dem möglichen Risiko nicht überwiegt. In solchen Fällen ist das potentielle Auftreten einer Hämolyse zu überwachen.

### Resistenz

Während oder nach der Behandlung mit Ciprofloxacin können Erreger, die gegen Ciprofloxacin resistent sind, isoliert werden und zwar sowohl bei klinisch offensichtlicher Superinfektion als auch ohne Superinfektion. Ein besonderes Risiko der Selektion Ciprofloxacin-resistenter Erreger besteht während einer längeren Behandlungsdauer und/oder bei nosokomialen Infektionen und/oder Infektionen durch *Staphylococcus*- und *Pseudomonas*-Erreger.

### Cytochrom P450

Ciprofloxacin inhibiert CYP 1A2 und kann daher zu erhöhten Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Substanzen führen, die ebenfalls über dieses System metabolisiert werden (z.B. Theophyllin, Clozapin, Olanzapin, Ropinirol, Tizanidin, Duloxetin, Agomelatin).

Daher müssen Patienten, die diese Substanzen gleichzeitig mit Ciprofloxacin einnehmen, engmaschig auf Zeichen der Überdosierung hin überwacht werden, und Bestimmungen der Serumkonzentrationen (z.B. Theophyllin) können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin und Tizanidin ist kontraindiziert.

### Methotrexat

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Methotrexat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### Interaktionen mit Laboruntersuchungen

Die *in vitro* Aktivität von Ciprofloxacin gegen *Mycobacterium tuberculosis* kann zu falsch-negativen bakteriologischen Ergebnissen bei Proben von Patienten führen, die gleichzeitig Ciprofloxacin einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### **Wirkungen anderer Produkte auf Ciprofloxacin:**

#### Arzneimittel die das QT-Intervall verlängern

Ciprofloxacin sowie andere Fluorchinolone sollten bei Patienten, die mit QT-Intervall-verlängernden Medikamenten behandelt werden, mit Vorsicht angewendet werden (z.B. Klasse IA und III Antiarrhythmika, Trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4).

#### Chelatkomplexbildung

Die zeitgleiche Anwendung von Ciprofloxacin (oral) mit multivalenten kationenhaltigen Arzneimitteln und Mineralzusätzen (z.B. Kalzium, Magnesium, Aluminium, Eisen), polymeren Phosphatbindern (z.B. Sevelamer oder Lanthancarboxylat), Sucralfat oder Antazida sowie Präparaten mit hoher Pufferkapazität (z.B. Didanosintabletten), die Magnesium, Aluminium oder Kalzium enthalten, verringern die Resorption von Ciprofloxacin. Deshalb sollte Ciprofloxacin entweder 1-2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach diesen Präparaten eingenommen werden. Diese Einschränkung gilt nicht für Antazida vom Typ der H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker.

#### Nahrungsmittel und Milchprodukte

Kalzium als Bestandteil einer Mahlzeit beeinflusst die Resorption des Wirkstoffs nur unwesentlich, jedoch sollte die gleichzeitige Einnahme von Milchprodukten oder mineralstoffangereicherten Getränken (z.B. Milch, Joghurt, mit Kalzium angereicherter Orangensaft) und Ciprofloxacin vermieden werden, da die Resorption von Ciprofloxacin vermindert werden kann.

#### Probenecid

Probenecid beeinflusst die renale Sekretion von Ciprofloxacin. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid und Ciprofloxacin steigert die Serumkonzentrationen von Ciprofloxacin.

#### Metoclopramid

Metoclopramid beschleunigt die Absorption von Ciprofloxacin (oral), was eine kürzere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration bewirkt. Es wurde kein Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin festgestellt.

#### Omeprazol

Gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die Ciprofloxacin und Omeprazol enthalten, führt zu einer geringen Reduktion von C<sub>max</sub> und AUC von Ciprofloxacin.

### **Wirkungen von Ciprofloxacin auf andere Arzneimittel:**

#### Tizanidin

Tizanidin darf nicht zusammen mit Ciprofloxacin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden gab es einen Anstieg der Tizanidin-Serumkonzentration (C<sub>max</sub>-Anstieg: 7fach, Spanne: 4-21fach; AUC-Anstieg: 10fach, Spanne: 6-24fach), wenn Ciprofloxacin gleichzeitig gegeben wurde. Mit einer erhöhten Tizanidin-Serumkonzentration ist ein potenziertes hypotensives und sedatives Effekt verbunden.

#### Methotrexat

Der renale tubuläre Methotrexattransport kann durch die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin inhibiert werden und so zu erhöhten Methotrexatplasmakonzentrationen führen und dies kann das Risiko Methotrexatbedingter toxischer Reaktionen steigern. Die gleichzeitige Gabe wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Theophyllin

Die zeitgleiche Gabe von Ciprofloxacin und Theophyllin kann zu einem unerwünschten Anstieg der Theophyllin-Serumkonzentration führen. Das kann zu Theophyllin-*verursachten* Nebenwirkungen führen, die selten lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Während der gleichzeitigen Anwendung müssen die Serumkonzentrationen von Theophyllin kontrolliert und die Theophyllindosis nach Bedarf reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Andere Xanthin-Derivate

Nach zeitgleicher Gabe von Ciprofloxacin und Koffein oder Pentoxifyllin (Oxpentifyllin) wurden erhöhte Serumkonzentrationen dieser Xanthin-Derivate gemessen.

#### Phenytoin

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Phenytoin kann zu erhöhten oder verminderten Phenytoin-Serumkonzentrationen führen, weswegen eine Überwachung der Arzneimittelspiegel empfohlen wird.

#### Ciclosporin

Eine vorübergehende Erhöhung der Konzentration von Serum-Kreatinin wurde beobachtet wenn Arzneimittel, die Ciprofloxacin und Ciclosporin enthalten, gleichzeitig verschrieben wurden. Deswegen ist es nötig, die Serum-Kreatinin Konzentration von diesen Patienten häufig (zweimal pro Woche) zu kontrollieren.

#### Vitamin K Antagonisten

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und einem Vitamin K Antagonisten kann die antikoagulierende Wirkung verstärken.

Das Risiko variiert je nach vorliegender Infektion sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten, so dass das Ausmaß der durch Ciprofloxacin verursachten Anstiegs des INR-Wertes (international normalised ratio) schwierig abzuschätzen ist.

Eine häufigere INR-Überwachung bei Patienten mit einem Vitamin K Antagonisten (z.B. Warfarin, Acenocumarol, Phenprocoumon oder Fluindione) während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin ist angezeigt.

#### Glibenclamid

In speziellen Fällen kann die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die Ciprofloxacin und Glibenclamid enthalten, die Wirkung von Glibenclamid intensivieren (Hypoglykämie).

#### Duloxetin

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass gleichzeitiger Gebrauch von Duloxetin mit starken Inhibitoren des CYP 450 1A2 Isozym, wie z.B. Fluvoxamin zu einer Erhöhung von AUC und  $C_{max}$  von Duloxetin führen kann. Obwohl es keine klinischen Daten zu einer möglichen Interaktion mit Ciprofloxacin gibt, können ähnliche Effekte bei einer gleichzeitigen Einnahme erwartet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Ropinirol

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Ropinirol und Ciprofloxacin, einem mittelstarken Inhibitor des CYP450 1A2-Isoenzym, die  $C_{max}$  von Ropinirol um 60 % und die AUC um 84 % anstiegen. Es wird zu einer Überwachung von Ropinirol bezüglich Nebenwirkungen und zu einer Anpassung der Ropinirol-Dosierung während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin geraten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Lidocain

In gesunden Subjekten wurde gezeigt, dass der gleichzeitige Gebrauch von Arzneimitteln, die Lidocain enthalten, mit Ciprofloxacin, ein moderater Inhibitor des CYP450 1A2 Isozyms, die Ausscheidung von Lidocain um 22 % reduziert. Obwohl die Behandlung mit Lidocain gut toleriert wurde, könnte bei gleichzeitiger Verabreichung eine mögliche Interaktion mit Ciprofloxacin-assoziierten Nebenwirkungen eintreten.

#### Clozapin

Die gleichzeitige Anwendung von 250 mg Ciprofloxacin und Clozapin über 7 Tage führte zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Clozapin um 29 % und von N-Desmethylozapin um 31 %. Es wird zu einer klinischen Überwachung und entsprechender Anpassung der Clozapin-Dosierung während und kurz nach der Behandlung mit Ciprofloxacin geraten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Sildenafil

Nach einer gleichzeitigen oralen Gabe von 50 mg Sildenafil und 500 mg Ciprofloxacin an gesunde Personen waren die  $C_{max}$  und die AUC von Sildenafil ungefähr doppelt so hoch. Deshalb sollten Ciprofloxacin und Sildenafil nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden und Risiko und Nutzen sollten abgewogen werden.

#### Agomelatin

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Fluvoxamin, ein starker Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzym, deutlich die Metabolisierung von Agomelatin hemmt, was zu einem 60-fachen Anstieg der Agomelatin-Exposition führt. Obwohl keine klinischen Daten hinsichtlich einer möglichen Wechselwirkung mit Ciprofloxacin, einem mittelstarken Inhibitor von CYP450 1A2 verfügbar sind, können ähnliche Wirkungen bei gleichzeitiger Anwendung (siehe 'Cytochrom P450' in Abschnitt 4.4) erwartet werden.

#### Zolpidem

Eine gemeinsame Verabreichung mit Ciprofloxacin kann den Blutspiegel von Zolpidem erhöhen; eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Ciprofloxacin bei schwangeren Frauen zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fötale/neonatale Toxizität durch Ciprofloxacin. Tierstudien zeigten keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Hinsicht auf Reproduktionstoxizität. Bei Jungtieren und ungeborenen Tieren, wurden unter Chinolonexposition Auswirkungen auf den unreifen Knorpel beobachtet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Arzneimittel Schaden am Gelenkknorpel des kindlichen oder jugendlichen Organismus/Fötus verursacht (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Ciprofloxacin während der Schwangerschaft vermieden werden.

#### Stillzeit

Ciprofloxacin geht in die Muttermilch über. Wegen des möglichen Risikos von Gelenkschäden darf Ciprofloxacin während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Aufgrund seiner neurologischen Wirkungen kann Ciprofloxacin das Reaktionsvermögen beeinflussen.

Daher können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Übelkeit und Diarrhö.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus klinischen Studien und der Postmarketing Überwachung von Ciprofloxacin (oral, intravenös und sequentielle Therapie) sind entsprechend der Häufigkeitsgruppen nachfolgend aufgeführt. Die Häufigkeitsanalyse berücksichtigt Daten die bei oraler und intravenöser Anwendung von Ciprofloxacin gewonnen wurden.

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig</b> > 1/100 bis < 1/10	<b>Gelegentlich</b> > 1/1 000 bis < 1/100	<b>Selten</b> > 1/10 000 bis < 1/1000	<b>Sehr selten</b> < 1/10 000	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Mykotische Super- Infektionen			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Eosinophilie	Leukozytopenie Anämie Neutropenie Leukozytose Thrombo- zytopenie Thrombo- zythämie	Hämolytische Anämie Agranulozytose Panzytopenie (lebens- bedrohlich) Knochenmark- depression (lebens- bedrohlich)	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Allergische Reaktion Allergisches Ödem/ Angioödem	Anaphylak- tische Reaktion Anaphylak- tischer Schock (lebensbedroh- lich) (siehe Abschnitt 4.4) Serumkrank- heitsähnliche Reaktion	
<b>Endokrine Erkrank- ungen</b>					Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH)
<b>Stoffwechsel- und</b>		verminderter	Hyperglykämie		Hypoglykämisches Koma (siehe

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig</b> > 1/100 bis < 1/10	<b>Gelegentlich</b> > 1/1 000 bis < 1/100	<b>Selten</b> > 1/10 000 bis < 1/1000	<b>Sehr selten</b> < 1/10 000	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
<b>Ernährungs- störungen</b>		Appetit	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)		Abschnitt 4.4)
<b>Psychiatrische Erkrankungen*</b>		Psychomoto- rische Hyperaktivität / Agitiertheit	Verwirrtheit und Desorientiertheit Angstzustände Alpträume Depressionen (Möglicherweise bis hin zu Selbstmordge- danken oder Selbstmordvers- uchen und Selbstmord) Halluzinationen	Psychotische Reaktionen (Möglicher- weise bis hin zu Selbstmord- gedanken oder Selbstmord- versuche und Selbstmord) (siehe Abschnitt 4.4)	Manie, einschl. Hypomanie
<b>Erkrankungen des Nervensystems*</b>		Kopfschmerz Benommenheit Schlafstörungen Geschmacks- störungen	Par- und Dysästhesie Hypoästhesie Zittern Krampfanfälle (inkl. Status epilepticus) (siehe Abschnitt 4.4) Schwindel	Migräne Koordinations- störung Gangstörung Störungen des Geruchsnervs Intrakranieller Hochdruck und Pseudotumor cerebri	Periphere Neuropathie und Polyneuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Augenerkran- kungen*</b>			Sehstörungen (z.B. Diplopie)	Störungen beim Farbensehen	
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Tinnitus Hörverlust/ beeinträchtigt Hörvermögen		
<b>Herzerkran- kungen**</b>			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de pointes (überwiegend

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig</b> > 1/100 bis < 1/10	<b>Gelegentlich</b> > 1/1 000 bis < 1/100	<b>Selten</b> > 1/10 000 bis < 1/1000	<b>Sehr selten</b> < 1/10 000	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
					berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für QT Verlängerung), EKG QT-Intervall verlängert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
<b>Gefäßerkran- kungen**</b>			Vasodilatation Hypotonie Synkope	Vaskulitis	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Dyspnoe (einschließlich asthmatische Zustände)		
<b>Erkrankungen des Gastrointesti- naltrakts</b>	Übelkeit Diarrhö	Erbrechen Gastrointestinale und abdominale Schmerzen Dyspepsie Blähungen	Antibiotika- assoziierte . Kolitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang (siehe Abschnitt 4.4)	Pankreatitis	
<b>Leber- und Gallenerkran- kungen</b>		Anstieg der Transaminasen Bilirubinanstieg	Leberfunktions- störung Gallestauung Hepatitis	Lebernekrose (sehr selten voranschreitend bis zum lebens- bedrohlichen Leberversagen) (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes</b>		Hautausschlag Juckreiz Urtikaria	Photosensibili- sierung (siehe Abschnitt 4.4)	Petechien Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson Syndrom (potenziell	Akute Generalisierte Exanthematische Pustulose (AGEP) Arzneimittelreakti on mit Eosinophilie und Systemischen

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig</b> > 1/100 bis < 1/10	<b>Gelegentlich</b> > 1/1 000 bis < 1/100	<b>Selten</b> > 1/10 000 bis < 1/1000	<b>Sehr selten</b> < 1/10 000	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
				lebensbedroh- lich) Toxisch epidermale Nekrolyse (potenziell lebensbedroh- lich)	Symptomen (DRESS)
<b>Skelettmusku- latur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen*</b>		Schmerzen der Skelett- muskulatur (z.B. Schmerzen der Extremitäten, Rücken- schmerzen, Brust- schmerzen) Gelenk- schmerzen	Myalgie Arthritis Gesteigerte Muskelspannung und Muskelkrämpfe	Myasthenie Tendinitis Sehnenruptur (vorwiegend Achillessehne) (siehe Abschnitt 4.4) Verschlimme- rung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nierenfunktions- störung	Nierenversagen Hämaturie Kristallurie (siehe Abschnitt 4.4) Tubulointersti- tielle Nephritis		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort*</b>		Asthenie Fieber	Ödem Schwitzen (übermäßige Schweißbildung)		
<b>Untersu- chungen</b>		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Amylaseanstieg		International standardisierte Ratio erhöht (bei Patienten die mit Vitamin K

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig</b> > 1/100 bis < 1/10	<b>Gelegentlich</b> > 1/1 000 bis < 1/100	<b>Selten</b> > 1/10 000 bis < 1/1000	<b>Sehr selten</b> < 1/10 000	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
					Antagonisten behandelt werden)

\*In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie und Neuralgien, Müdigkeit, psychiatrische Symptome (einschließlich Schlafstörungen, Angstzuständen, Panikattacken, Depression und suizidale Gedanken), Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

\*\* Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Die oben erwähnte Inzidenz von Arthropathien (Arthralgie, Arthritis) bezieht sich auf Daten, die in Studien an Erwachsenen erhoben wurden. Es wurde berichtet, dass Arthropathien bei Kindern häufig auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Von einer Überdosierung von 12 g wurden leichte Toxizitätssymptome berichtet. Eine akute Überdosierung von 16 g verursachte akutes Nierenversagen.

Symptome einer Überdosierung sind: Benommenheit, Zittern, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Krampfanfälle, Halluzinationen, Verwirrtheit, abdominale Beschwerden, beeinträchtigte Nieren- und Leberfunktion sowie Kristallurie und Hämaturie. Reversible Nierentoxizität wurde berichtet.

Es wird empfohlen, neben den Routine-Notfallmaßnahmen z.B. ventrikuläre Entleerung gefolgt von Aktivkohle, die Nierenfunktion zu kontrollieren, einschließlich Bestimmung des Urin-pH-Werts und gegebenenfalls Azidifizierung, um eine Kristallurie zu vermeiden. Es muss eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein. Kalzium oder Magnesium enthaltende Säureblocker könnten theoretisch die Absorption von Ciprofloxacin bei einer Überdosis reduzieren.

Lediglich eine geringe Menge an Ciprofloxacin (< 10 %) wird mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernt.

Bei einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden. Eine EKG-Überwachung ist aufgrund der Möglichkeit einer QT Intervall Verlängerung durchzuführen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fluorchinolone, ATC-Code: J01MA02

#### *Wirkungsmechanismus:*

Als ein Fluorchinolon-Antibiotikum besitzt Ciprofloxacin eine bakterizide Wirkung, die auf der Hemmung der Topoisomerase II (DNS-Gyrase) und Topoisomerase IV, beruht. Beide Enzyme werden für die bakterielle Replikation, Transkription, Rekombination und Reparatur der DNS benötigt.

#### *Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge:*

Die Wirksamkeit ist vorwiegend vom Verhältnis zwischen der Maximalkonzentration im Serum ( $C_{max}$ ) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Ciprofloxacin auf bakterielle Erreger und dem Verhältnis zwischen der Fläche unter der Kurve (AUC) und der minimalen Hemmkonzentration abhängig.

#### *Resistenzmechanismus:*

*In vitro* Resistenzen gegen Ciprofloxacin können durch einen schrittweisen Mutationsprozess der DNS-Gyrase und Topoisomerase IV entstehen. Der Grad der hierdurch entstehenden Kreuzresistenz zwischen Ciprofloxacin und anderen Fluorchinolonen ist variabel. Einzelmutationen führen gewöhnlich nicht zu klinischen Resistenzen, während Mehrfachmutationen generell zu klinischen Resistenzen gegenüber vielen oder allen Wirkstoffen der Stoffklasse führen. Undurchlässigkeit der bakteriellen Zellwand und/oder Resistenzen, die auf der Aktivität von Effluxpumpen beruhen, können unterschiedliche Auswirkung auf den Grad der Empfindlichkeit gegenüber Chinolonen haben. Dies ist abhängig von physikochemischen Eigenschaften der jeweiligen aktiven Substanz innerhalb ihrer Klasse sowie der Affinität zum Transportsystem. Alle *in vitro* Resistenzmechanismen werden häufig in klinischen Isolaten beobachtet. Resistenzmechanismen, die andere Antibiotika inaktivieren, wie Permeationsbarrieren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Effluxmechanismen, können die Empfindlichkeit gegen Ciprofloxacin beeinflussen.

Von plasmid-vermittelten, durch qnr-Gene codierten Resistenzen wurde berichtet.

#### Grenzwerte zur Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Ciprofloxacin festgelegt und sind hier aufgeführt:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz ausgewählter Spezies kann geografisch und mit der Zeit variieren, und Informationen über lokale Resistenzlagen sind insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen wünschenswert. Wenn notwendig sollte Expertenrat gesucht werden, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz so beschaffen ist, dass zumindest bei einigen Infektionen der Wirkstoff in Frage zu stellen ist.

Die folgenden Informationen entsprechen den europäisch harmonisierten Daten vom Oktober 2008.

Gruppierung relevanter Erreger entsprechend der Ciprofloxacin-Empfindlichkeit (zu *Streptokokken*erregern siehe Abschnitt 4.4)

<b>ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE ERREGER</b>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. * <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Andere Mikroorganismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>ERREGER, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM DARSTELLEN KÖNNEN</b>

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Enterococcus faecalis* (\$)

*Staphylococcus spp.* \*(2)

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Acinetobacter baumannii*+

*Burkholderia cepacia*+ \*

*Campylobacter spp.*±\*

*Citrobacter freundii*\*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*\*

*Escherichia coli*\*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*\*

*Morganella morganii*\*

*Neisseria gonorrhoeae*\*

*Proteus mirabilis*\*

*Proteus vulgaris*\*

*Providencia spp.*

*Pseudomonas aeruginosa*\* *Pseudomonas fluorescens*

*Serratia marcescens*\*

Anaerobe Mikroorganismen

*Peptostreptococcus spp.*

*Propionibacterium acnes*

**VON NATUR AUS RESISTENTE MIKROORGANISMEN**

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Actinomyces*

*Enterococcus faecium*

*Listeria monocytogenes*

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Stenotrophomonas maltophilia*

Anaerobe Mikroorganismen

Ausgenommen wie oben gelistet

Andere Mikroorganismen

*Mycoplasma genitalium*

*Ureaplasma urealyticum*

- \* *Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in den zugelassenen Indikationen nachgewiesen*
- + *Resistenzrate > 50 % in einem oder mehreren EU-Mitgliedstaaten*
- (\$) *Natürliche intermediäre Empfindlichkeit bei Fehlen erworbener Resistenzmechanismen*
- (1) *In tierexperimentellen Studien mit Inhalation von Bacillus anthracis Sporen konnte gezeigt werden, dass ein früher Beginn der Antibiotikatherapie nach Exposition das Ausbrechen der Erkrankung verhindern kann, wenn die Behandlung so aufgebaut ist, dass die Infektionsdosis der Sporen wieder unterschritten wird. Die empfohlene Anwendung beim Menschen basiert hauptsächlich auf in vitro Empfindlichkeitstestungen und auf tierexperimentellen Daten zusammen mit limitierten humanen Daten. Bei Erwachsenen wird eine Behandlung mit 500 mg Ciprofloxacin oral zweimal täglich über die Dauer von zwei Monaten als effektiv zur Prävention einer Milzbrandinfektion beim Menschen erachtet. Die Behandlung von Milzbranderreger kann der behandelnde Arzt den nationalen und/oder internationalen Leitlinien entnehmen.*
- (2) *Methicillin-resistente S. aureus sind im Allgemeinen auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate beträgt circa 20 bis 50 % unter allen Staphylokokkenerreger und ist normalerweise in nosokomialen Isolaten höher.*

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Resorption*

Ciprofloxacin wird nach oraler Gabe von Einzeldosen von 250 mg, 500 mg und 750 mg Ciprofloxacin Tabletten vorwiegend aus dem Dünndarm rasch und weitgehend resorbiert und erreicht nach 1-2 Stunden maximale Konzentrationen im Serum.

Einzeldosen von 100-750 mg ergaben dosisabhängige Maximalkonzentrationen im Serum ( $C_{max}$ ) zwischen 0,56 und 3,7 mg/l. Die Serumkonzentrationen steigen proportional mit Dosen bis zu 1 000 mg an. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt circa 70-80 %.

Es ist gezeigt worden, dass eine orale Dosis von 500 mg alle 12 Stunden zu einer Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) führt, die derjenigen nach einer intravenösen Infusion von 400 mg Ciprofloxacin über 60 Minuten alle 12 Stunden entspricht.

### *Verteilung*

Die Proteinbindung von Ciprofloxacin ist gering (20-30 %). Ciprofloxacin liegt im Blutplasma überwiegend in nicht ionisierter Form vor und hat ein großes Verteilungsvolumen im Steady-State von 2-3 l/kg Körpergewicht. Ciprofloxacin erreicht hohe Konzentrationen in verschiedenen Geweben wie Lungengewebe (Epithelflüssigkeit, Alveolarmakrophagen, Biopsiegewebe), Nasennebenhöhlen, entzündeten Läsionen (Kantharidinblasenflüssigkeit) und Urogenitaltrakt (Urin, Prostata, Endometrium), wo Gesamtkonzentrationen erreicht werden, die oberhalb der Plasmakonzentrationen liegen.

### *Biotransformation*

Es sind geringe Konzentrationen von vier Metaboliten gefunden worden, die identifiziert wurden als: Desethylciprofloxacin (M1), Sulfociprofloxacin (M2), Oxociprofloxacin (M3) und Formylciprofloxacin (M4). Die Metaboliten weisen *in vitro* eine antimikrobielle Aktivität auf, die allerdings deutlich niedriger als die der Muttersubstanz ist. Ciprofloxacin ist als moderater Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzym bekannt.

### *Elimination*

Ciprofloxacin wird im Wesentlichen unverändert sowohl renal als auch in geringerem Umfang fäkal ausgeschieden. Die Serumeliminationshalbwertszeit von Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt ca. 4-7 Stunden.

Ausscheidung von Ciprofloxacin (in % der Dosis)		
	Orale Anwendung	
	Urin	Faeces
Ciprofloxacin	44,7	25,0
Metaboliten (M1 -M4)	11,3	7,5

Die renale Clearance liegt zwischen 180-300 ml/kg/h, und die Gesamtkörper-Clearance beträgt 480-600 ml/kg/h. Ciprofloxacin wird sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert. Eine erheblich eingeschränkte Nierenfunktion führt zu erhöhten Halbwertszeiten von bis zu 12 Stunden. Die nicht-renale Clearance von Ciprofloxacin erfolgt hauptsächlich durch aktive transintestinale Sekretion und Metabolismus. Über die Galle wird 1 % der Dosis ausgeschieden. Ciprofloxacin ist in der Galle in hohen Konzentrationen vorhanden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es sind nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten verfügbar. In einer Studie mit Kindern (älter als ein Jahr) wurde keine Altersabhängigkeit von  $C_{max}$  und AUC festgestellt. Bei Mehrfach-Dosierung (dreimal täglich 10 mg/kg) trat kein relevanter Anstieg von  $C_{max}$  und AUC auf.

Nach einer einstündigen intravenösen Infusion von 10 mg/kg bei 10 Kindern unter 1 Jahr mit schwerer Sepsis betrug  $C_{max}$  6,1 mg/l (Bereich 4,6-8,3 mg/l) während im Vergleich dazu bei Kindern von 1-5 Jahren  $C_{max}$  bei 7,2 mg/l (Bereich 4,7-11,8 mg/l) lag. Die AUC-Werte in den genannten Altersgruppen betragen 17,4 mg\*h/l (Bereich 11,8-32,0 mg\*h/l) und 16,5 mg\*h/l (Bereich 11,0-23,8 mg\*h/l).

Diese Werte liegen in dem Bereich, der bei Erwachsenen bei entsprechenden therapeutischen Dosen ermittelt wurde. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen bei pädiatrischen Patienten mit verschiedenen Infektionen wurde eine Halbwertszeit von ca. 4-5 Stunden berechnet, und die Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Suspension beträgt ca. 50 bis 80 %.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität nach Einmalgabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, kanzerogenem Potential und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Ciprofloxacin ist wie viele andere Chinolone bei Tieren in klinisch relevanten Expositionsspiegeln phototoxisch. Daten zur Photomutagenität/Photokanzerogenität zeigen eine schwach photomutagene oder photokanzerogene Wirkung von Ciprofloxacin *in vitro* und in Tierversuchen. Diese Wirkung war mit der anderer Gyrasehemmer vergleichbar.

#### Gelenkverträglichkeit:

Wie andere Gyrasehemmer verursacht Ciprofloxacin bei Jungtieren Schäden an den großen gewichtstragenden Gelenken. Das Ausmaß der Knorpelschäden variiert abhängig vom Alter, den Erregern und der Dosis; eine Gewichtsentlastung der Gelenke reduziert die Knorpelschäden. Studien mit ausgewachsenen Tieren (Ratte, Hund) zeigten keine Knorpelschädigungen. In einer Studie mit jungen

Beagle-Hunden rief Ciprofloxacin nach zweiwöchiger Behandlung mit therapeutischen Dosen schwere Gelenkschäden hervor, die auch nach 5 Monaten noch gefunden wurden.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon  
hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat  
Hypromellose  
Macrogol 400  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium Blister

Ciprostad 250 mg: 10, 12, 20, 30, 50, 60, 90, 100 Filmtabletten

Ciprostad 500 mg: 10, 12, 16, 20, 30, 50, 60, 90, 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. Pharmazeutischer Unternehmer**

STADA Arzneimittel GmbH  
A-1190 Wien

## **8. Zulassungsnummern**

Ciprostad 250 mg – Filmtabletten: 1-24573

Ciprostad 500 mg – Filmtabletten: 1-24574

## **9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.06.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.03.2009

## **10. Stand der Information**

12.2024

### **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.